Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen.
Direktor: Prof. Dr. Hildebrandt.

Über die diuretische Wirkung von Bohnenschalen, Fructus Juniperi, Radix Levistici, Liquor Kalii acetici, Harnstoff und Kieselsäure an Serienversuchen mit Ratten.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
bei der veterinär-medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität
zu Gießen

vorgelegt von

O. Brettmann
Tierarzt aus Hailer

Gießen 1937

Buchdruckerei Richard Glagow, Gießen, Schottstraße 2

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Gießen.
Direktor: Prof. Dr. Hildebrandt.

Über die diuretische Wirkung von Bohnenschalen, Fructus Juniperi, Radix Levistici, Liquor Kalii acetici, Harnstoff und Kieselsäure an Serienversuchen mit Ratten.

Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
bei der veterinär-medizinischen Fakultät
der Ludwigs-Universität
zu Gießen

vorgelegt von

O. Brettmann
Tierarzt aus Hailer

Gießen 1937
Buchdruckerei Richard Glagow, Gießen, Schottstraße 2

Gedruckt mit Genehmigung der veterinärmedizinischen Fakultät
zu Gießen
vom 8. Mai 1937.

1. Berichterstatter: Professor Dr. Hildebrandt.
2. Berichterstatter: Professor Dr. Jakob.

Meinen lieben Eltern!

Allzu oft wird der Arzt oder Tierarzt, hauptsächlich letzterer, da er es vorwiegend mit der Landbevölkerung zu tun hat, finden, daß bei den Patienten Heilversuche mit sogenannten Hausmitteln unternommen worden sind. Mannigfach sind diese volksmedizinischen Heilmittel im Gebrauch. Viele von ihnen verdanken einem gewissen Aberglauben, der ihnen teilweise bis zur heutigen Zeit noch anhaftet, ihre Anwendung. Man kann sogar feststellen, daß die Heilpflanzen oft in ihrem Gebrauch sich widersprechen, was wohl daher kommen mag, daß scheinbare Heilerfolge von falschen Voraussetzungen ausgehend, falsch ausgewertet wurden. So z. B. empfiehlt Eckstein die Wurzel der Liebstöckel bei eitriger Nephritis, wohingegen Geßner sie als contraindiziert ablehnt. Die moderne Therapie wandte mehr und mehr einmal die industriell erzeugten Mittel an, wobei wohl die bessere Dosierungsmöglichkeit und das Ausschalten der oft störenden Nebenwirkungen, die manchmal beim Gebrauche der Pflanze auftraten, bestimmend war. Zum anderen wurden auch außereuropäische Heilpflanzen bevorzugt, die in ihrer Wirkung die heimischen übertrafen. Hierfür ist wohl der von Stoll (1) ausgeführte Vergleichsversuch mit Thea chinensis ein Beispiel, wo es sich zeigt, daß derselbe doppelt so stark wirkt wie alle anderen aufgeführten Diuretika. Durch die Umstellung der deutschen Wirtschaft auf den ausschließlichen Gebrauch landeseigener Erzeugnisse wird man bestrebt sein, auch die ausländischen Arzneipflanzen durch deutsche zu ersetzen. Um hierbei keine Fehlschläge zu erzielen, ist es notwendig, die Spreu von dem Weizen zu trennen, d. h. durch exakte, streng wissenschaftliche Versuche einmal von den vielen angepriesenen Volksmitteln die eigentlich wirksamen herauszustellen. Dies ist erforderlich, da ähnliche Versuche bisher fast vollständig fehlen und die Mittel ihre Anwendung nur der Überlieferung bzw. der Empirie verdanken.

Einen großen Anteil des volkstümlichen Arzneischatzes bilden die diuretischen Mittel. In einer Serie von Versuchen hat Herr Professor Hildebrandt die Hauptvertreter dieser Gruppe auf breitester Basis untersuchen lassen.

Eine Beschreibung aller deutschen Arzneipflanzen und die Art ihrer Anwendung als Diuretika gab H. Schulz (2) heraus. L. Kroeber (3) bringt eine Zusammenfassung vieler Autoren über die mannigfachsten Anwendungen der harntreibenden Mittel und ihrer Erfolge. O. Geßner (4) stellte die Pflanzen nach ihrem vermutlich wirksamen Hauptbestandteil zusammen, während E. Meyer (5) ein eigenes Kapitel bringt, worin alle auf Nierenwirkung abgestellte Pflanzen zusammengefaßt werden.

In dieser Arbeit wurde Wacholder und Liebstöckel, die Geßner (4) zur Gruppe der ätherischen Öle rechnet, auf ihre Wirkung geprüft. Ferner Bohnenschalen, bei welchen ebenso wie beim Ackerschachtelhalm nach Kroeber (3) und Schulz (2) der Kieselsäuregehalt die Diurese bewirken soll. Um diese Annahmen einmal auf ihre Richtigkeit zu prüfen, wurde von mir Kieselsäure in Form der kolloidalen Kieselsäurelösung A von Dr. Konradt (Laboratorium Ko-Li) erprobt. Die klinischen angewandten Mittel waren Harnstoff und Liquor Kalii acetici, die zum Vergleich in diese Arbeit aufgenommen wurden.

Die Bohnenschalen, der in den Gärten gezogenen Bohnen (Phaseolus vulgaris) werden nach Schulz (2) gerne bei Nieren- und Blasenleiden genommen. Wie schon erwähnt, schreibt der Verfasser das der Kieselsäurewirkung zu, da die Säure gerade in den Schalen prozentual am höchsten ist. Nach Kroeber (3) bediente sich Dr. Ramm-Preetz einer nach bestimmtem Rezept hergestellten „Bohnensuppe" bei allgemeiner Wassersucht infolge Nierenleidens mit gutem Erfolg. Bei Nierenentzündungen und allen chronischen Erkrankungen der Harnwege, sowie bei Steinbildungen, soll der Bohnenschalentee ein sehr gutes Mittel sein. Nach Eckstein (6) fördern die Bohnenschalen neben der Harnsäureausscheidung gleichzeitig die Wasserausscheidung im Urin.

Schon zu Columellas Zeiten ist die Liebstöckelpflanze (Levisticum officinale) als Küchengewürz bekannt gewesen. Die Pflanze sowie der Teeaufguß der Liebstöckelwurzel haben einen

fleischbrühähnlichen Geruch und Geschmack, was ihr im Volksmunde den Namen Maggikraut eingetragen hat. Leonhard Fuchs rühmt im New-Kräuterbuch des Jahres 1643 bei dem Levisticum officinale neben einer Menge anderer Eigenschaften auch die harntreibende. In der neuen Literatur erwähnt Schulz Liebstöckel als diuretisch leistungsfähig. Ihren Gebrauch bei eitrigen Entzündungen der Harnwege als Teeaufguß 1:20 hält Meyer (5) für gut. Als harntreibende Komponente nimmt Geßner das ätherische Öl an, das ja in der Wurzel am stärksten vertreten ist (bis 1%). Nach seiner Ansicht sollte man die Pflanze als Heilmittel fallen lassen, da sie eine starke Nierenreizung erzeugt. Dem gegenüber ist Eckstein (6) der Ansicht, daß man sie sogar, außer bei Hemmung der Nierentätigkeit, bei entzündlichen und eitrigen Vorgängen der ableitenden Harnwege verabreichen kann. Radix Levistici ist ein Bestandteil der Species diureticae.

Der überall in Deutschland vorkommende Wacholder (Juniperus communis) ist beim Volke als Diuretikum in sehr gutem Ruf. Bei allerlei Leiden der Niere und Blase wird vom männlichen Geschlecht einmal gerne ein Wacholderbeerschnaps getrunken, bei Frauen allerdings ist der Wacholderbeertee in seiner Anwendung beliebter.

> Genau wie beim Liebstöckel sieht Geßner auch hier das ätherische Öl als Träger der Diurese an. Es ist in den Beeren bis zu 2,6% enthalten. Da die ätherischen Öle, nach Geßners Ansicht, vor allem durch die Nieren ausgeschieden werden und eine Diuresesteigerung durch direkte Reizung der Glomeruli verursachen, warnt der Autor eindringlich vor Schädigungen der wichtigen Organe.

Fructus Juniperi sind offizinell und gehören zu den Species diureticae. H. v. Hoeslin (7) erkennt den Wacholderbeeren allein die gleiche harntreibende Wirkung zu, wie sie bei der Anwendung der Species erzeugt wird. Die gute Diurese wird von Meyer (5) neben der Nierenschädigung besonders betont. Schulz ist der Auffassung, daß die Anwendung der Beeren, außer bei akuter und chronischer Nephritis, unschädlich sei, auch könne man sie zur Steigerung der Wasserausscheidung gut gebrauchen. Kroeber und Eckstein weisen auf die harn-

treibende Kraft hin. D. Cow (8) hat bei Hunden mit Wacholderbeerextrakt eine quantitative Harnvermehrung bis zu 75 % erreicht. Das von Stoll ausgewertete Diursan hat als eine Hauptkomponente Wacholderbeerextrakt.

Über die Anwendung von reiner Kieselsäure als Diuretikum ist in der Literatur meines Wissens nichts bekannt. Es bestehen nur Annahmen, daß sie der harntreibende Faktor bei manchen Pflanzen ist.

Der Harnstoff, der 1773 von Roulette entdeckt und von Toucroy und Vanquelin 1799 rein dargestellt wurde, wirkt auf die Niere nach dem Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie ähnlich wie die Sulfate, d. h. er bringt eine erhebliche sekretorische Leistungssteigerung zustande. Diese Steigerung soll in renalen Ursachen zu suchen sein, also in erster Linie in der Beeinflussung der Glomeruli und der Tubili. Aus diesem Grunde sind auch Lamy und Meyer (9) sowie Jansen und Rein der Überzeugung, daß selbst auf der Höhe der Harnstoffdiurese der Blutdurchfluß durch die Niere nicht gesteigert sei. Bei der Undurchsichtigkeit der Nierenfunktion ist es nicht verwunderlich, wenn A. Hartwich (10), entgegen obigen Meinungen die Diuresesteigerung mit der Durchflußsteigerung vergesellschaftet wissen will. Ähnliche Ansichten vertreten Gottlieb und Magnus (11), nach welchen die Diurese durch eine Gefäßerweiterung bedingt wird. Nach Hoeslin und auch Mayer (12) geht der Harnstoff wohl leicht durch die Darmwand in die Blutkörperchen, jedoch sind die Muskelzellen und die Nierenepithelien impermeabel für ihn, so daß er dadurch sowohl im Blut als auch in den Tubili stark wasseranziehend wirkt. Nach Becher (13) bringt die Harnstoffdiurese eine Wasserverarmung des Gewebes zustande. Hoeslin hält den Harnstoff bei Erkrankungen der Nierentubuli als ein vorzügliches Entwässerungsmittel.

Liquor Kalii acetici ist eine 33 1/3 % Lösung von CH_3COOK. Dieselbe wird nach Hoeslin vom Darm aus leicht resorbiert und wandelt sich im Blute in das Karbonat um. Dieses Karbonat wirkt ähnlich wie der Harnstoff stark hygroskopisch, wodurch die Diurese bedingt sein soll. Der Autor empfiehlt es

bei Ödemen, entstanden durch tubuläre Nephrosen, und auch bei sekundärer Schrumpfniere. Mayer (12) spricht von „Tubulusdiarrhoe", wenn die Salze keine normale Rückresorption in den Harnkanälchen gestatten, was ja hier der Fall ist.

Schon vor dem Kriege unternahm D. Cow Versuche über die diuretische Wirkung des Wachholderbeerextraktes und anderer Mittel. Gleiche Versuche liegen von Ginsberg (14) vor. Bonsmann (15) arbeitete anfänglich mit Kaninchen, später mit weißen Mäusen. Bei beiden Tieren ergab sich die Schwierigkeit, daß die Harnblase ausgepreßt werden mußte, was zu Schädigungen führen konnte. Auch erhielt man nur sehr kleine Harnmengen. Glanbach und Molitor (16) wurden durch die Versuche von Burn (17) angeregt, Ratten als Versuchstiere zu benutzen. Diese Tiere ließen spontan den Harn in größeren Mengen, was gegenüber dem Mäuseversuch ein Vorteil bot. Auch Deleonardi (18) bevorzugte die Ratten in seinen Versuchen. Diese Tiere haben gegenüber anderen den Vorteil, daß man die Versuchsbreite wesentlich erweitern kann, was ja gerade bei der Erprobung von diuretischen Mitteln von großer Wichtigkeit ist. Die in dieser Arbeit ausprobierten sechs Mittel wurden bei 480 Tieren angewandt, wobei natürlich die Gesetzmäßigkeit der Wirkung besser zum Durchbruch kommt wie z. B. an einigen wenigen Hundeversuchen. Bei letzteren könnten irgendwelche zufälligen Ergebnisse leicht die Ursachen für Fehlschlüsse in der Wirkung eines Mittels abgeben.

Meine Versuchsanordnung geht auf die von Burn und Deleonardi zurück, unterscheidet sich von diesen nur durch einige Vereinfachungen. Ich arbeitete mit zwei Gruppen A und B von je 20 gesunden und gleichgroßen Ratten. Ihr Gewicht betrug im Durchschnitt 160—170 Gramm. Auf 100 Gramm erhielten die Tiere je 5 ccm Wasser, bzw. Droge mit der Schlundsonde und wurden zu je vier in einen Blechtrichter gesetzt. Derselbe gestattete ein gutes Sammeln des Harnes, welcher durch eine röhrenförmige Öffnung nach unten in einen Meßzylinder abfloß. Die Menge wurde über 4 Stunden alle 15 Minuten abgelesen. Morgens fand ein Wasserversuch und nach 2 Stunden Pause ein Teeversuch nachmittags statt. Jede Droge wird also

mit derselben Tiergruppe in vier aufeinanderfolgenden Nachmittagen erprobt. Vorher fanden zwei Wasserversuche statt, um die Tiere an den Wasserstoß zu gewöhnen und dann eine gleichmäßige Ausscheidung zu erzielen. Die Tiere wurden 3 Tage vor Beginn einer Versuchsreihe auf eine von Gebhardt (19) aufgestellte Normalkost gesetzt, die aus Haferflocken, Milch und Wasser bestand und abends gefüttert wurde. Ist ein Mittel geprüft, erhält die Versuchsgruppe wieder gewöhnliches Futter und auch Wasser. Es wurden dann die anderen Tiere herangezogen.

Die durchschnittliche Gesamtausscheidung nach 4 Stunden war bei 24 Wasserversuchen 80,3 % und bei 24 Teeversuchen 83 % der eingeführten Flüssigkeit. Es wurden somit die Befunde von Stoll bestätigt, wonach die Ausscheidung am Nachmittag um ein Geringes höher als am Vormittag ist. Um nicht mit errechneten Mittelwerten Vergleiche anzustellen, wurde von den vier Versuchen einer Droge derjenige, der der Durchschnittsausscheidung am nächsten kam, herausgegriffen und mit dem ebenso ermittelten Wasserversuch derselben Gruppe verglichen. Hierbei ergab sich eine richtige Reproduktion der zeitlichen Wirkung eines Mittels, wie es die Einzelversuche gezeigt hatten. Die einzelnen Werte der Gesamtausscheidung waren bei den Durchschnittsversuchen:

84,57 %; 84,85 %; 78,95 %; 82,18 %; 80 %; 72 %
bei Wasser;

84,85 %; 84,75 %; 78,86 %; 83,78 %; 84,75 %; 71,66 %
bei Tee, bzw. den Drogen.

Die einzelnen Zahlen stellen die Prozente der eingeführten Flüssigkeit dar, die jeweils nach 4 Stunden wieder den Körper in Form von Harn verlassen hatten. Vergleicht man die Endwerte der Mittelversuche von Wasser mit den jeweilig zugehörigen Teeversuchen, so ergibt sich kein nennenswerter Unterschied in der prozentualen Gesamtausscheidung. Das liegt darin begründet, daß die Versuche ja an gesunden Tieren unternommen wurden, wobei das Ausscheiden einer größeren Gesamtflüssigkeitsmenge bei den Diuretika gegenüber Wasser nicht erwartet werden kann. Deshalb ist hier für die Ermessung der

Güte eines Mittels die in kürzerer Zeit als bei Wasser bewirkte Sekretionssteigerung ein Zeichen. Wie Burn gefunden hat, erfolgte die Hauptausscheidung der Flüssigkeit innerhalb der ersten Stunde, es war also zu erwarten, daß auch hier die größten Differenzen gegenüber Wasser zwischen 30 und 60 Minuten lagen. Aus diesem Grunde ist auch in den folgenden Tabellen nur eine vergleichende Übersicht über die erste Stunde und die Gesamtausscheidung aufgenommen worden. Die letzte Spalte der Tabelle spiegelt die prozentuale Mehrausscheidung und somit die effektive Leistung der Drogen wieder.

Die Streuungen, die sich innerhalb eines Versuchs ergaben, waren verhältnismäßig gering, wirkten sich aber stärker aus bei der Betrachtung aller Versuche. Eine Hauptursache war, da ich im Hochsommer arbeitete, in den Temperaturschwankungen zu suchen. An warmen und trockenen Tagen war natürlich die Ausdünstung durch Haut und Lunge stärker, was die Harnmenge sich verringern ließ. Um nun durch die auftretenden Schwankungen beim Vergleich der einzelnen Versuche kein verzerrtes Bild zu erhalten, wurden die Harnmengen nicht direkt, sondern in Prozenten der Gesamtausscheidung einander gegenübergestellt, wobei die Streuung erheblich herabgesetzt wurde.

Nachstehende graphische Darstellungen sollen die Harnausscheidungen pro 1/4 Stunde veranschaulichen, wie sie in den ersten 2 Stunden des Mittelversuches stattfanden. Auf der Koordinate sind die Zeiten eingetragen, auf der Abzisse sind die ausgeschiedenen Kubikzentimeter Harn dargestellt, die während dieser Zeit ausgeschieden wurden. Es wurde wieder jeweils der mittlere Wasser- und mittlere Teeversuch nebeneinander verglichen. Ein Blick auf die Säule läßt sofort erkennen, wie lange Zeit ein Mittel sich dem Wasser als überlegen gezeigt hat.

Die folgende Tabelle I gibt ungefähr die gleiche Gesamtausscheidung wieder, nämlich bei Wasser 72 % und bei Bohnenschalen 71,66 % der Einfuhr.

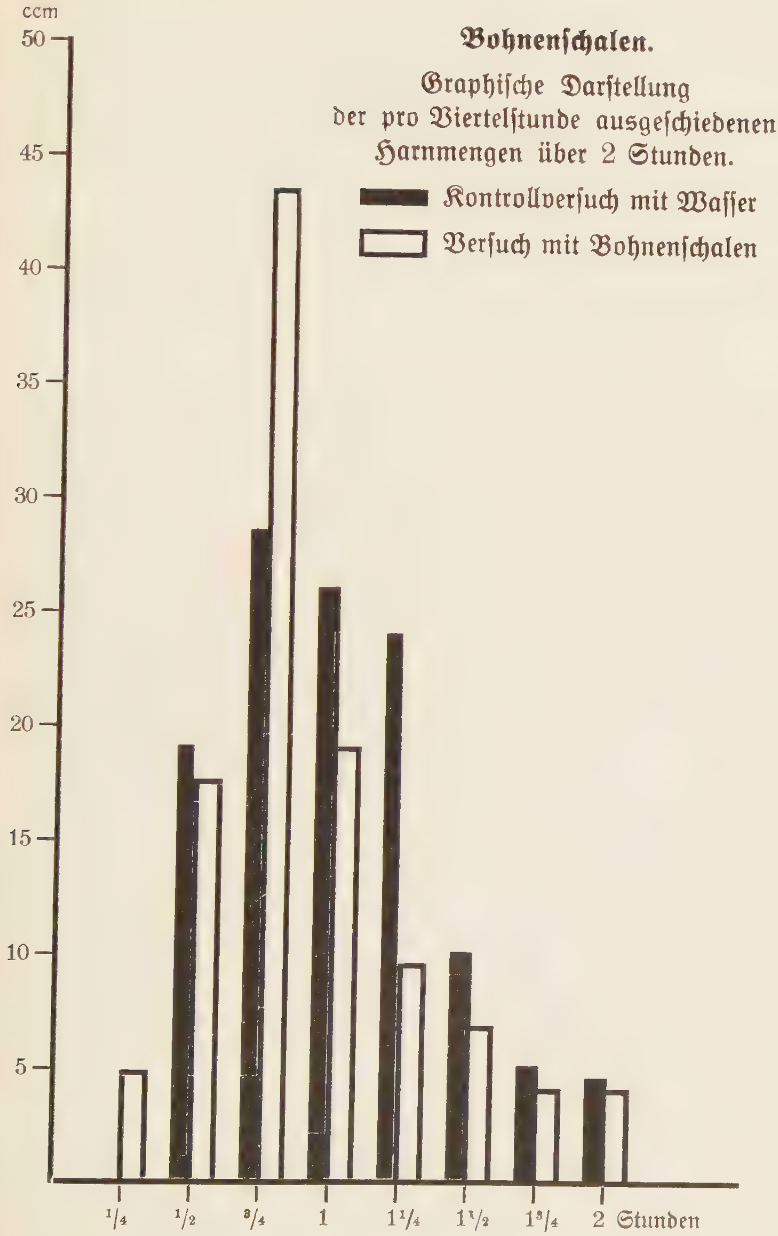
Tabelle I.

Bohnenschalen: Dosierung 6 g auf 100 ccm Wasser.

Std.	Wasser			Tee			Mehrausscheidung bei Tee in %
	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	
¼	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0	3,8	
½	19,0	19,0	14,0	22,5	17,5	17,44	24,57
¾	48,0	29,0	35,55	66,0	43,5	51,16	43,91
1	74,0	26,0	54,81	85,0	19,0	65,89	20,21
4	135,0		100,0	129,0		100,0	

Wie obige Übersicht zeigt, setzen die Bohnenschalen mit ihrer Wirkung sofort ein, was die Ausscheidung von 5 ccm schon nach 15 Minuten beweist, wo bei dem zugehörigen Wasserversuch noch nichts abzulesen ist. Nach einer halben Stunde reagieren die Nieren auf den Tee mit einer Mehrausscheidung von 24,57 %, um nach weiteren 15 Minuten das Maximum von 43,91 % zu erreichen. Nun klingt die gute Wirkung allmählich ab, nach 1 Stunde ist nur noch eine Steigerung von 20,21 % festzustellen. Man sieht, daß bei Wasser in der Viertelstunde bereits mehr Harn (26 ccm) als bei der Droge (19 ccm) ausgeschieden wurde. Bei letzterer tritt eben nach dieser Zeit ein geringes Nachlassen der Diurese ein, da ja die Geschwindigkeit anfänglich wesentlich größer war und dadurch schon das meiste, nämlich rund zwei Drittel (65,89 %) der ausgeschiedenen 129 ccm den Körper in Gestalt von Harn verlassen hatten. Die Bohnenschalen verdienen somit den Ruf eines recht guten Diuretikums.

Bei nebenstehender graphischer Darstellung ist zu beachten, daß ja die ausgeschiedenen Kubikzentimeter Harn direkt dargestellt wurden und die Endergebnisse bei Wasser mit 135 ccm höher waren als bei Tee mit 129 ccm.



Bohnenschalen.

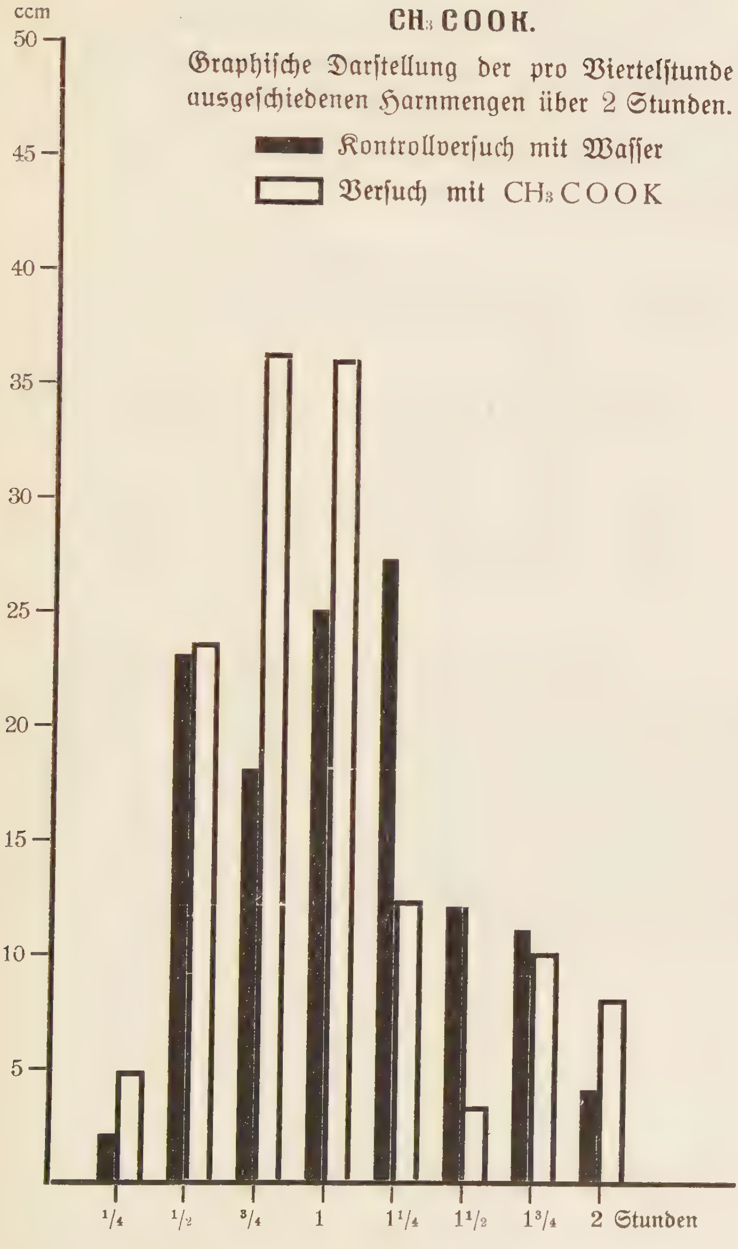
Graphische Darstellung der pro Viertelstunde ausgeschiedenen Harnmengen über 2 Stunden.

Tabelle II.

CH_3COOK. Dosierung: 200 mg pro 1 kg Ratte.

Std.	Wasser			CH_3COOK			Mehrausscheidung bei Tee in %
	Gesamtausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	Gesamtausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	
¼	2,0	2,0	1,60	5,0	5,0	4,0	
½	25,0	23,0	19,0	28,5	23,5	21,2	11,57
¾	43,0	18,0	32,70	65,0	36,5	48,51	48,34
1	68,0	25,0	51,71	101,0	36,0	75,37	45,75
4	131,0		100,0	134,0		100,0	

Die Wirkung von Liquor Kalii acetici veranschaulicht die zweite Tabelle. Wenn auch das klinisch gebräuchliche Mittel mit 11,57 % nach einer halben Stunde nicht ganz so stark dem Wasser überlegen ist wie die Bohnenschalen, so liegt aber doch genau wie bei diesen die Höchststeigerung nach 45 Minuten mit einem Plus von 48,34 %. Gegenüber dem vorigen bleibt es aber auch noch nach einer Stunde mit 45,75 % auf dieser Höhe, wo es eine ziemliche Differenz zwischen seiner und der Wirkung der Bohnenschalen nach dieser Zeit aufweist. Von 83,75 % sind nach ein Viertel der Gesamtversuchszeit bereits 75,37 % ausgeschieden, so daß in den übrigen Stunden keine nennenswerten Mengen abzulesen sind. Addiert man nebenstehende 8 weiße Säulen, die bei dem Versuch mit CH_3COOK je Viertelstunde ausgeschieden wurden, so ergibt sich, daß nach 2 Stunden schon das Endresultat von 134 ccm erreicht ist. Es zeigt sich also, da eine ungefähr gleiche Gesamtausscheidung vorhanden ist, daß die Kalium-Acetatlösung die Hälfte der Zeit benötigt, um die Nieren eine gleiche Menge Harn ausscheiden zu lassen wie Wasser. Die Versuche ergaben, daß Liquor Kalii acetici ein gutes und langanhaltendes Diuretikum ist.



ccm
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
CH₃ COOK.
Graphische Darstellung der pro Viertelstunde ausgeschiedenen Harnmengen über 2 Stunden.
Kontrollversuch mit Wasser
Versuch mit CH₃COOK
1/4
1/2
3/4
1
1 1/4
1 1/2
1 3/4
2 Stunden

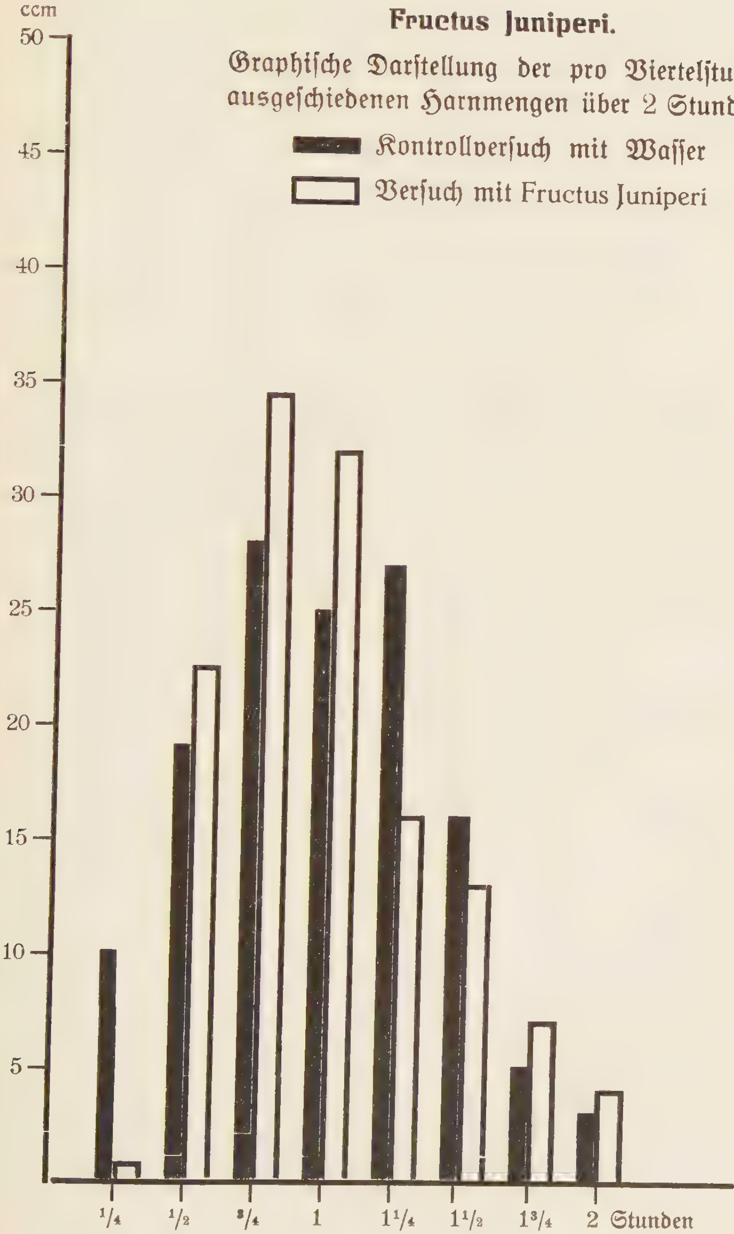
Die nun folgenden Vertreter der ätherischen Öle Fructus Juniperi und Radix Levistici sind bereits von Dietrich (20) geprüft worden, wobei es sich herausstellte, daß sie in ihrer Wirkung ihrem Ruf als Diuretikum keineswegs entsprachen. Da nun Dietrich glaubte, die Dosierung zu hoch angesetzt zu haben, änderte ich dieselbe in der unten angegebenen Weise ab. Den Erfolg spiegeln die Tabellen wieder.

Tabelle III.

Fructus Juniperi. Dosierung: 2 g auf 100 ccm Wasser.

Std.	Wasser			Tee			Mehrausscheidung bei Tee in %
	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	
¼	10,0	10,0	6,8	0,0	0,0	0,0	
½	29,0	19,0	19,6	23,5	23,5	17,02	
¾	57,0	28,0	38,52	58,0	34,5	42,03	9,11
1	82,0	25,0	55,41	90,0	32,0	65,22	17,70
4	148,0		100,0	138,0		100,0	

Die obige Übersicht über die harntreibende Wirkung von Fructus Juniperi zeigt die geringste Leistung von allen angeführten Mitteln. Nach dreiviertel Stunde ist mit 42,03 % noch nicht die Hälfte der Gesamtmenge ausgeschieden. Eine Mehrausscheidung gegenüber Wasser nach dieser Zeit von 9,11 % muß, selbst bei der Steigerung nach 1 Stunde auf 17,7 %, dazu führen, daß die Wachholderbeeren in dieser niedrigen Dosierung kaum den Namen eines Diuretikums verdienen.



Fructus Juniperi.

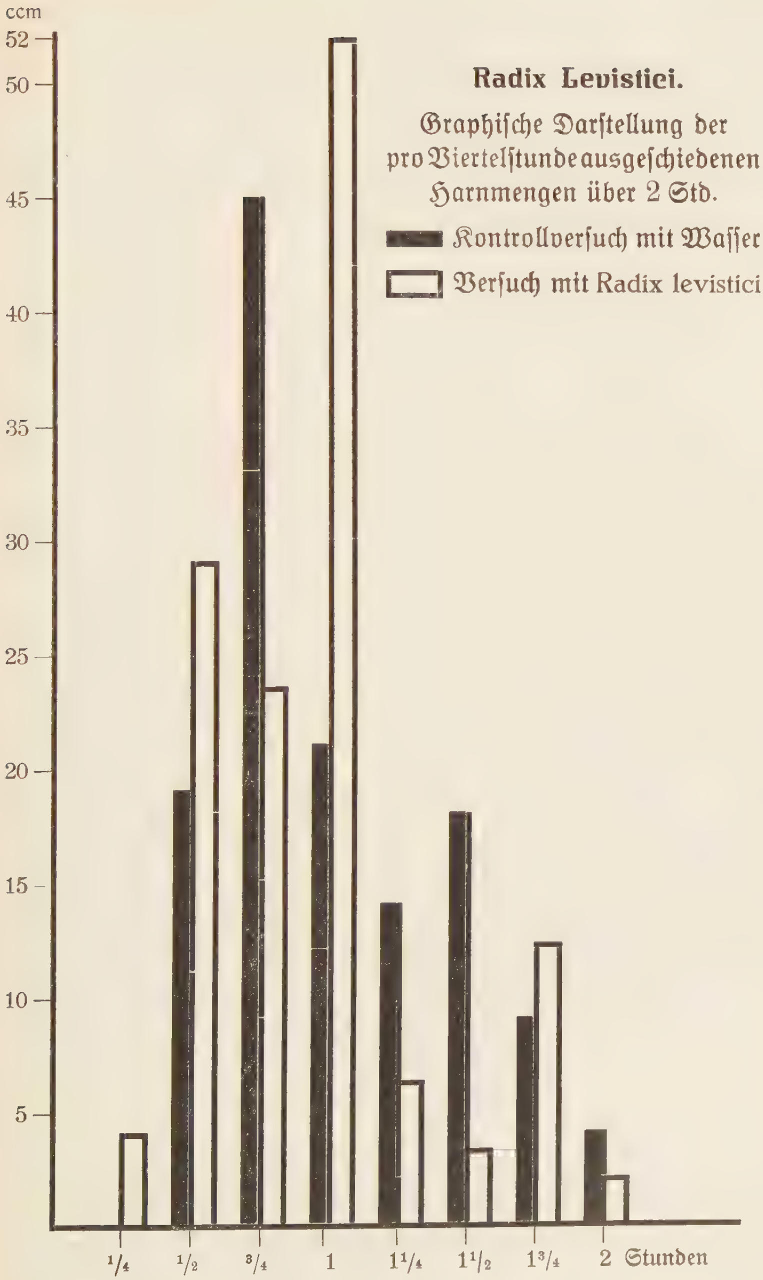
Graphische Darstellung der pro Viertelstunde ausgeschiedenen Harnmengen über 2 Stunden.

Tabelle IV.

Radix Levistici. Dosierung: 1 Gramm auf 100 ccm Wasser.

Std.	Wasser			Tee			Mehrausscheidung bei Tee in %
	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro ¼ Std.	% der Gesamtausfuhr	
¼	0,0	0,0	0,0	4,0	4,0	3,0	
½	19,0	19,0	13,5	33,0	29,0	23,0	70,37
¾	66,0	47,0	47,0	56,0	23,0	38,8	
1	87,0	21,0	62,14	108,0	52,0	75,0	20,69
4	140,0		100,0	153,0		100,0	

Ein deutlich abstechendes Bild von den vorigen Tabellen ergibt die obige Darstellung der Wirkung von Radix Levistici. Die kontinuierlich ansteigende und allmählich abfallende Linie ist verschwunden. Statt dessen schnellt die Kurve der Mehrausscheidung der Radix gegenüber Wasser nach 30 Minuten auf 70,37 %, um plötzlich in der nächsten Viertelstunde sich im Negativen zu verlieren. Mit 38,80 % ist nach dieser Zeit der geringste Teil des Endergebnisses aller geprüften Mittel erreicht. In der vierten Viertelstunde wird dann mit 20,69 % Steigerung das Verhältnis wieder positiv gestaltet. Auf den ersten Anblick mag eine Mehrausscheidung, wie sie sich nach 30 Minuten ergibt, als sehr beachtlich erscheinen. Man muß hierbei aber auch die Prozente der Gesamtausscheidung zu dieser Zeit berücksichtigen. Wenn kaum ein Viertel der Gesamtmenge abgeflossen ist, machen wenige ccm in der Verhältnisrechnung erhebliche Werte aus. Ferner ergaben die 48 Versuche dieser Arbeit und auch diejenigen von Stoll (1) und Dietrich (20), daß die ausgeschiedenen Mengen nach einer halben Stunde gewaltige Schwankungen zeigen, die die Resultate nach dieser Zeit zum Vergleich unbrauchbar machen. Eine Gleichmäßigkeit der Ausscheidungen begann erst nach ¾ Stunde. So ergibt sich aus der Tabelle als brauchbarer Wert die 20,69 % Steigerung nach 1 Stunde. Hiernach verdient Radix Levistici nur die Bezeichnung eines sehr gelinden und kurzwirkenden Diuretikums.



ccm
52
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
Radix Levistici.
Graphische Darstellung der pro Viertelstunde ausgeschiedenen Harnmengen über 2 Std.
Kontrollversuch mit Wasser
Versuch mit Radix levistici
1/4
1/2
3/4
1
1 1/4
1 1/2
1 3/4
2 Stunden

Tabelle V.

Harnstoff. Dosierung: 200 mg pro kg Ratte.

Std.	Wasser			Harnstoff			Mehrausscheidung bei Harnstoff in %
	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro 1/4 Std.	% der Gesamtausfuhr	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro 1/4 Std.	% der Gesamtausfuhr	
1/4	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	
1/2	19,0	19,0	13,57	16,0	16,0	11,42	
3/4	56,0	37,0	40,0	82,0	66,0	58,71	46,77
1	82,0	26,0	58,57	91,0	9,0	65,0	10,97
4	140,0		100,0	140,0		100,0	

Der Harnstoff zeigt anfänglich keine Steigerung, sondern bleibt sogar hinter der Wirkung des Wassers zurück. Nach 45 Minuten bewirkt er eine solche von 46,71 %. Nach dieser Zeit ist bereits über die Hälfte der Gesamtmenge 58,71 % ausgeschieden. Zum Unterschied von CH₃COOK klingt seine Wirkung aber langsamer an und rascher, aber allmählicher ab. Nach 1 Stunde ist er dem Wasser nur noch mit 10,98 % überlegen. Dieses Verhältnis bleibt bis nach 2½ Stunden bestehen. Erst dann beginnen sich die Differenzen allmählich auszugleichen und zum Schluß des Versuches haben wir sowohl bei Wasser als bei Harnstoff eine Ausscheidung von 84,85 %. Die gleichen Endergebnisse gestatten einen recht anschaulichen Vergleich der zeitlichen Wirkungen. Wie bei den meisten anderen Mitteln liegt die Hauptsteigerung in den ersten 45 Minuten. Erstaunlich ist die lang andauernde, wenn auch geringe Wirkung während der nachfolgenden Zeit. Man muß unbedingt Harnstoff als ein recht ansprechendes harntreibendes Mittel bezeichnen.

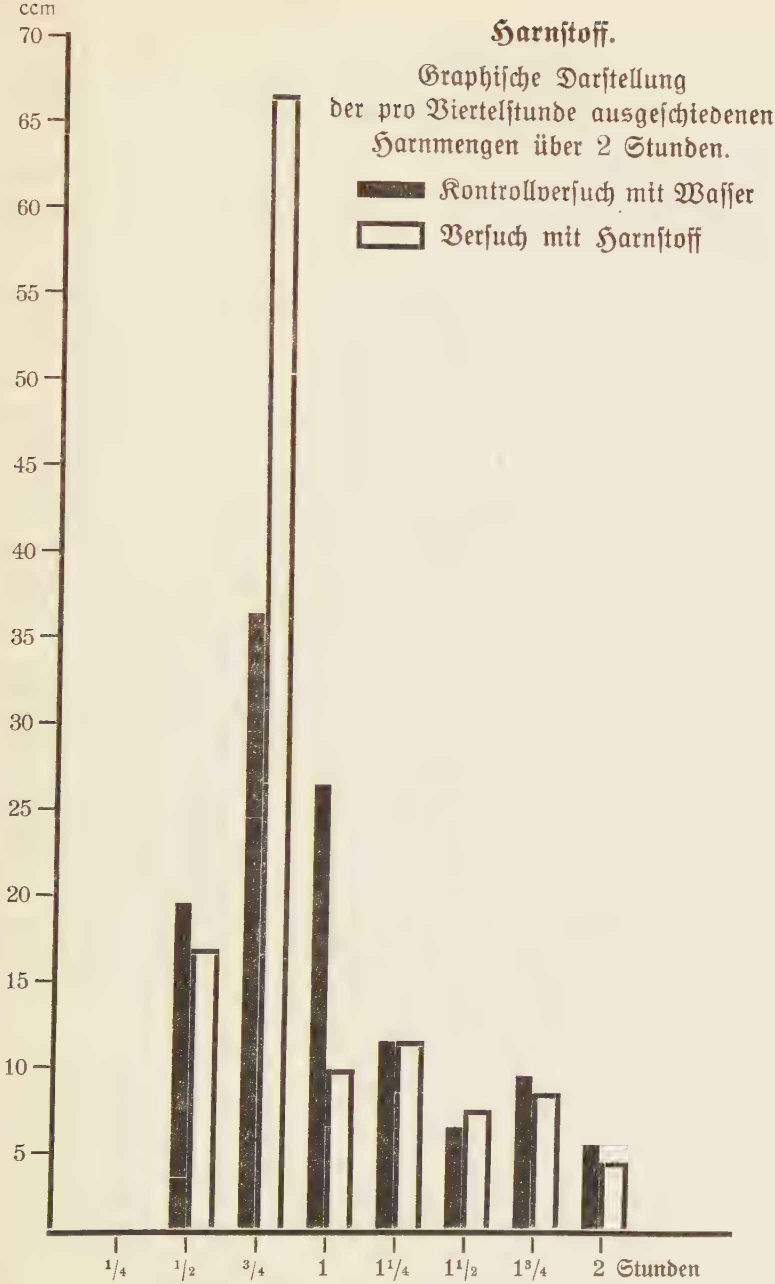
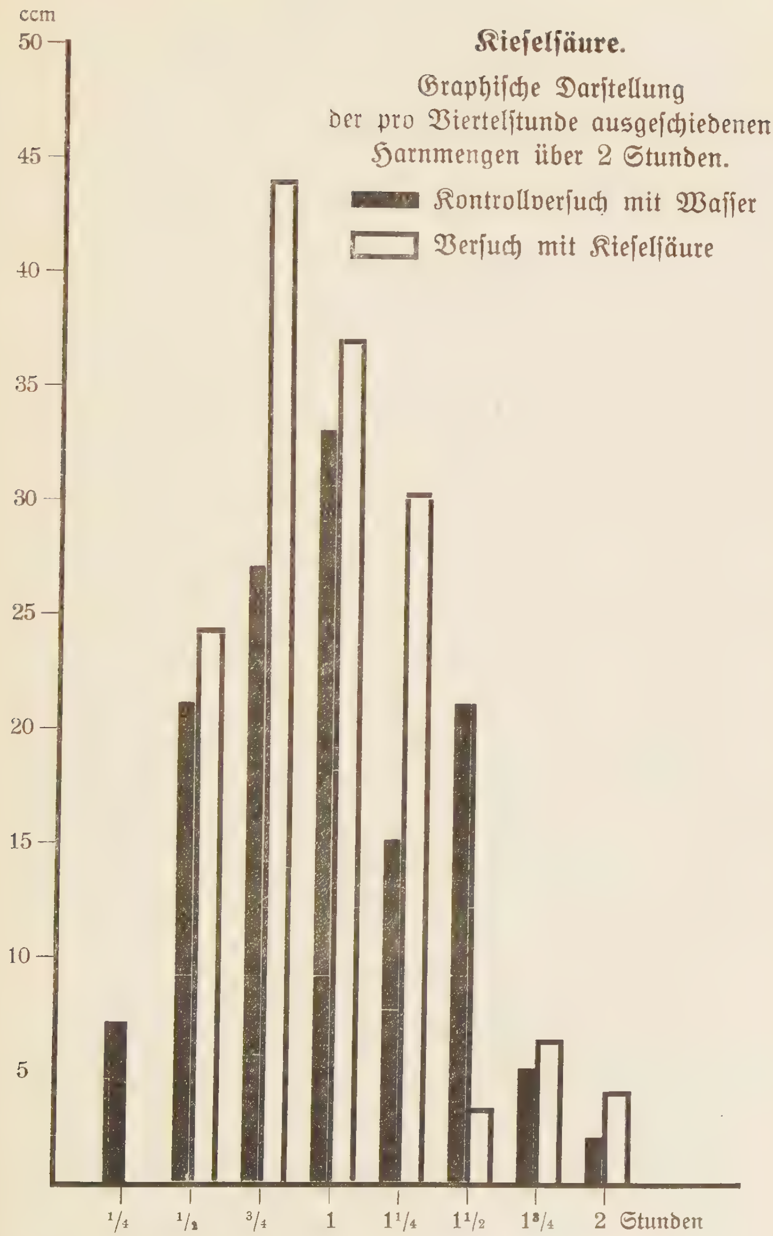

Harnstoff.
Graphische Darstellung
der pro Viertelstunde ausgeschiedenen
Harnmengen über 2 Stunden.
Kontrollversuch mit Wasser
Versuch mit Harnstoff
ccm
70
65
60
55
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1/4
1/2
3/4
1
1 1/4
1 1/2
1 3/4
2 Stunden

Tabelle VI.

Kieselsäure. 20 mg pro kg Ratte.

Std.	Wasser			Kieselsäure			Mehrausscheidung bei Kieselsäure in %
	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro 1/4 Std.	% der Gesamtausfuhr	Ausfuhr in ccm	Harnmenge pro 1/4 Std.	% der Gesamtausfuhr	
1/4	7,0	7,0	4,66	0,0	0,0	0,0	0,0
1/2	28,0	21,0	17,66	24,0	24,0	15,48	
3/4	53,0	27,0	35,33	68,0	44,0	43,87	24,17
1	86,0	33,0	57,33	105,0	37,0	67,74	18,15
1 1/4	101,0	15,0	67,33	135,0	30,0	87,10	29,36
4	150,0		100,0	155,0		100,0	

Die Ausscheidungsverhältnisse bei der Kieselsäure fallen aus dem Rahmen der übrigen Tabellen heraus. Abweichend von allen anderen liegt die höchste Steigerung erst nach 1 1/4 Stunden. Anfänglich bleibt die Ausscheidung hinter der des Wassers zurück, nach 3/4 Stunden ist das Verhältnis mit 24,17 % zugunsten der Kieselsäure zwar ein bedeutend besseres als zuvor, aber nach dieser Zeit ist mit 43,87 % noch nicht einmal die Hälfte des Endresultates ausgeschieden. Da kommt nach anfänglichem Zurückgehen nach 1 Stunde auf 18,15 % ein neuer Wellenberg mit 29,26 % Mehrausscheidung gegenüber dem Vergleichsversuch. Nach 2 Stunden ist die Wirkung des Präparates immer noch um 11 % größer als die des Wassers. Auch sind nach dieser Zeit bereits 95,5 % der Gesamtausscheidung getätigt. Obwohl die Kieselsäure nicht annähernd die Diurese wie Ackerschachtelhalm oder Bohnenschalen bewirkt, kann man ihr nicht eine mittelmäßige, dafür aber anhaltende diuretische Wirkung absprechen.


Kieselsäure.
Graphische Darstellung
der pro Viertelstunde ausgeschiedenen
Harnmengen über 2 Stunden.
Kontrollversuch mit Wasser
Versuch mit Kieselsäure
ccm
50
45
40
35
30
25
20
15
10
5
1/4
1/2
3/4
1
1 1/4
1 1/2
1 3/4
2 Stunden

Kritik der Ergebnisse.

Betrachten wir die Resultate der untersuchten Mittel, so muß man sagen, daß sie teilweise entgegen allen Annahmen ausgefallen sind; z. B. ist bei Radix Levistici und Fructus Juniperi eine unerwartet minimale Harnsteigerung erzielt worden. Beide Mittel werden oft und gerne angewandt und man glaubte seither, daß sie auch eine gute Diurese hervorrufen würden. Wenn andere Erfahrungen, so z. B. von Bonsmann und Cow, obigen Ergebnissen widersprechen, so ist das wohl zum Teil darauf zurückzuführen, daß bei diesen Versuchen unter allen Umständen eine Diurese erzeugt werden sollte, wobei die Konzentration des Mittels bis zu einem hohen Prozentsatz der letalen Dosis stieg, ohne Rücksicht auf Nierenschädigungen. Dagegen wählten wir die Konzentration so, wie es für den Menschen empfohlen wird, umgerechnet auf kg Ratte. Das Fehlen der Nierenschädigungen ergab sich aus der ständigen Untersuchung des Harnes auf Eiweiß, die immer negativ verlief. Es mag auch vielleicht zutreffen, daß im Tee die wirksamen Bestandteile nicht so zur Entfaltung kamen wie im Extrakt. Nach der angenehmen Seite hin haben die Bohnenschalen enttäuscht, sie stellten sich als fast ebenbürtig neben Liquor Kalii acetici und Harnstoff, die einen guten Erfolg zu verzeichnen hatten. Die Kieselsäure hat lange nicht die Leistung von Ackerschachtelhalm erreicht, was zu der Annahme führen muß, daß zum mindestens neben ihr noch andere Substanzen vorhanden sein müssen, und daß erst die Summierung aller wirksamen Stoffe die günstige Wirkung der Pflanze auf die Niere ergibt. Die Dosierung entsprach der Stärke des Kieselsäuregehaltes im Schachtelhalm.

Zusammenfassung:

Es wurden Bohnenschalen, Kaliumacetat, Fructus Juniperi, Radix Levistici, Harnstoff und Kieselsäure in dieser Arbeit auf ihre diuretische Wirkung an gesunden Ratten untersucht. Bohnenschalen, Wacholderbeeren und Liebstöckel wurden als Teeaufguß eingegeben, die anderen Mittel in der angegebenen Dosierung mit Wasser verdünnt. Eine Zusammenstellung der Steigerung, die die Drogen bewirken, folgt nebenstehend.

Bohnenschalen:

nach	der	1.	Viertelstunde	keine	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	24,57 %	"
"	"	3.	"	43,91 %	"
"	"	4.	"	20,21 %	"

Liquor Kalii acetici:

nach	der	1.	Viertelstunde	250 %	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	11,57 %	"
"	"	3.	"	48,34 %	"
"	"	4.	"	45,75 %	"

Fructus Juniperi:

nach	der	1.	Viertelstunde	keine	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	keine	"
"	"	3.	"	9,11 %	"
"	"	4.	"	17,70 %	"

Radix Levistici:

nach	der	1.	Viertelstunde	keine	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	70,37 %	"
"	"	3.	"	keine	"
"	"	4.	"	20,69 %	"

Harnstoff:

nach	der	1.	Viertelstunde	keine	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	keine	"
"	"	3.	"	46,71 %	"
"	"	4.	"	10,97 %	"

Kieselsäure:

nach	der	1.	Viertelstunde	keine	Mehrausscheidung
"	"	2.	"	keine	"
"	"	3.	"	24,2 %	"
"	"	4.	"	18,15 %	"
"	"	5.	"	29,36 %	"

Zum Schlusse gilt mein besonderer Dank Herrn Professor Dr. *Hildebrandt* für die Überlassung des Themas und die stets bereitwillige Hilfe, ebenso Herrn Dr. *Herre*.

Literaturverzeichnis.

1. W. Stoll, Vergleichende Versuche über die diuretische Wirkung einiger in der Volksmedizin gebräuchlichen Pflanzen. Diss.
2. H. Schulz, Wirkung und Anwendung der heimischen Arzneipflanzen.
3. Ludwig Kroeber, Das neuzeitliche Kräuterbuch. Hypokrates-Verlag. Stuttgart-Leipzig 1935.
4. O. Geßner, Die Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa. Heidelberg 1931.
5. E. Meyer, Pflanzliche Therapie. Verlag Georg Thieme. Leipzig. 1935.
6. Dr. F. Eckstein und Dr. S. Flamm, Die Kneipp-Kräuterkur. Kneipp-Bund e. V. im Gesundheitsverlag Bad Wörrishofen.
7. H. v. Hoeslin, Theoretische und klinische Pharmakologie.
8. D. Cow, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 69/303, 1912.
9. Lamy und Meyer, J. Physiol. et Path. Gene 8, 258, 660 (1906), zitiert n. Handb. d. norm. u. path. Physiologie.
10. Hartwich, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 111, S. 206, 1926.
11. Gottlieb und Magnus, Archiv 45, S. 234, 1901.
12. Mayer und Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie, S. 319.
13. E. Becher, Dtsch. Arch. klin. Med. 145, 222 (1924), zit. n. Handb.
14. Ginsberg, Archiv 69, S. 381.
15. Bonsmann, Archiv 164, S. 597 u. 174, S. 453.
16. Glanbach und Molitor, Archiv 166, S. 254.
17. Burn, Quart J. of Pharmac. and Pharmakology 4/575.
18. Deleonardi, Archiv 180, S. 135.
19. Gebhardt, Diss. Gießen 1935.
20. W. Dietrich, Über die diuretische Wirkung verschiedener in der Volksmedizin angewandter harntreibender Mittel. Diss. Gießen 1936.

Lebenslauf.

Am 16. Juni 1912 wurde ich, Otto Brettmann, als Sohn des Landwirts Heinrich Brettmann und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Spicker in Hailer, Kreis Gelnhausen, geboren. Von meinem 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die dortige Volksschule.

Ostern 1922 trat ich in die Realschule in Gelnhausen ein, um später diese Anstalt mit der Oberrealschule in Offenbach zu vertauschen, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Nach vorübergehender Volontärtätigkeit am Landratsamt in Gelnhausen begann ich im Sommersemester 1932 das Studium der Tierheilkunde in Gießen. Die tierärztliche Vorprüfung wurde von mir dort am Ende des 4. Studienhalbjahres abgelegt. Ich besuchte dann die Universität München und die tierärztliche Hochschule in Hannover. Im Wintersemester 1935/36 nach Gießen zurückgekehrt, beendete ich dort am 28. November mein Staatsexamen. Vom 1. Dezember 1936 bis 28. Februar 1937 war ich dann als Veterinärpraktikant am Schlachthof in Frankfurt a. M. tätig.